

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سپاس خدایی را که اول است بی آنکه پیش از او اولی باشد

و آخر است بی آنکه پس از او آخری باشد

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امیدبخش وجودشان که در این سردترین روزگاران بهترین پشتیبان

است

به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم

تقدیم به او که آموخت مرا تا بیاموزم

از استاد گرامیم جناب آقای دکتر ایرج نبی پور بسیار سپاسگذارم چرا که بدون راهنماییهای ایشان تامین

این پایان نامه بسیار مشکل مینمود.

با تشکر از جناب آقای مهندس دارابی



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

عنوان:

بررسی همبستگی سطح سرمی اوریک اسید با مارکرهاي بیوشیمیایی ساخت

وساز استخوانی در زنان یائسه بندر بوشهر

دانشجو: فیروزه مژده

استاد راهنما:

دکتر ایرج نبی پور

استاد مشاور:

دکتر محمدرضا کلانتر هرمزی

دکتر معصومه توحیدی

این طرح با حمایت مالی مرکز تحقیقات سلامت خلیج فارس اجرا گردیده است.

۱۳۹۳

چکیده :

زمینه : داده های رو به افزایش ، پیرامون نقش حفاظتی اسید اوریک سرمی بالا در جلوگیری از ، از دست دادن تراکم معدنی استخوان و پیشگیری از شکستگی های استئوپروتیک وجود دارد که این اثر ممکن است در نتیجه ویژگی آنتی اکسیدانی اسید اوریک باشد. هدف این مطالعه بررسی میان اسید اوریک با مارکرهاي ساخت و ساز استخوان در زنان یائسه میباشد.

مواد و روش کار :

تعداد ۳۸۲ زن یائسه به صورت تصادفی خوشه ای از بندر بوشهر انتخاب شدند و در این زنان سطح سرمی اسید اوریک و مارکهای بیوشیمیایی استخوان شامل آلکالین فسفاتاز مورد سنجش قرار گرفتند. سطح سرمی **crosslaps** ، استئوکلسین و **hsCRP** نیز به روش **ELISA** اندازه گیری شدند.

یافته ها :

سطح سرمی اسید اوریک با استئوکلسین و آلکالین فسفاتاز ارتباط معنادار مستقیمی را از خود نشان داد. در حالی که رابطه معناداری میان اسید اوریک و **crosslaps** یافت نشد. همبستگی میان اسید اوریک با استئوکلسین ($R=0/25$ و $P=0/0001$) و آلکالین فسفاتاز ($R=0/12$ و $P=1/019$) پس از تعدیل سن ، **BMI** و **hsCRP** همچنان پابرجا ماند.

نتیجه گیری :

اسید اوریک سرمی با مارکهای استئوبلاستی رابطه مستقیم و معناداری دارد. بررسی نقش اسید اوریک در فعالیت سلولهای استئوبلاست توصیه میشود.

کلمات کلیدی : اسید اوریک ، استئوکلسین ، **crosslaps** ، آلکالین فسفاتاز ، زنان یائسه ، استئوپروز.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول: مقدمه
۴.....	بخش اول: کلیات.....
۲۶.....	بخش دوم: بیان مسأله.....
۲۸.....	بخش سوم: اهداف و فرضیات مطالعه.....
	فصل دوم: مروری بر متون
۳۰.....	مروری بر متون.....
	فصل سوم: مواد و روش کار
۳۵.....	روش انجام کار.....
	فصل چهارم: نتایج
۳۹.....	نتایج.....
	فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری
۴۳.....	بحث و نتیجه گیری.....
	منابع و مآخذ
۴۹.....	منابع و مآخذ.....

فهرست جداول

صفحه	عنوان
۴۱.....	جدول ۱.....
۴۲.....	جدول ۲.....

فصل اول

مقدمه

کلیات:

اسید اوریک یک ترکیب متابولیک است که از شکستن نوکلئوتیدهای پورین حاصل می آید و نشان دهنده سوخت و ساز بالای نوکلئیک اسید در اجزای سلولی می باشد (۱). سطوح بالاتر از حد نرمال اسید اوریک میتواند با نقرس ، فشار خون ، بیماریهای قلبی عروقی و بیماریهای کلیوی همراهی داشته باشد. در مقابل کاهش سطوح اسید اوریک میتواند باعث مالتیپل اسکروز ، پارکینسون ، آلزایمر و نوریت اپتیک شود و دستکاری سطوح اوریک اسید میتواند در درمان تعدادی از این بیماریها نقش داشته باشد. (۲)

اولین بار در سال ۱۸۷۰ توسط فردریک مطالعه ای انجام شد که نشان داد افزایش فشارخون در ارتباط با افزایش سطوح سرمی اسید اوریک میباشد. به هر حال چندین مطالعه نشان داده که افزایش سطح سرمی اسید اوریک ممکن است به عنوان یک ریسک فاکتور قابل توجه قابل اصلاح باشد. چندین تجربه روی مدل‌های حیوانی نشان داد که افزایش سطح سرمی اسید اوریک باعث افزایش فشار خون می شود که در ابتدا قابل برگشت است ولی به مرور غیر قابل برگشت ، حساس به نمک و غیر وابسته به اسید اوریک می شود . مکانیسم این جریانات شامل اثر مستقیم اسید اوریک بر عضلات صاف و سلولهای اندوتلیال عروق میباشد . شیوع افزایش سطح سرمی اسید اوریک در بزرگسالانی که دچار فشار خون اساسی با شروع تازه هستند ۹۰٪ می باشد . اگرچه یکسری تحقیقات اولیه وجود دارند که نشان میدهند اسید اوریک سرم احتمالاً میتواند به عنوان یک عامل کاهنده مورتالیتی و موربیدیتی ناشی از فشار خون و بیماریهای قلبی عروقی باشد. (۳)

اثر هایپرپوریسمی بر بیماریهای قلبی و کلیوی در زنان پروگنوز بدتری دارد. هایپرپوریسمی نه تنها به عنوان یک نتیجه مقاومت به انسولین ، بلکه به عنوان یک عامل پیشگویی کننده قابل توجه برای سندرم متابولیک به حساب می آید. (۴)

تعدادی از مطالعات نشان داده اند که یک ارتباط قوی بین اسید اوریک سرم و آترواسکلروز کاروتید در بین کودکان چاق وجود دارد (۶ و ۵). یک مطالعه آماری بر روی ۱۳۷۰ کودک و بزرگسال سن ۱۷-۱۲ سال ، در سالهای ۲۰۰۲-۱۹۹۹ انجام شد که نشان داد یک ارتباط مثبت قوی بین اسید اوریک سرم و شیوع سندرم متابولیک و معیارهای آن وجود دارد که غیر وابسته به ریسک فاکتورهای کلاسیک میباشد . آنها دریافتند که از بین پنج معیار سندرم متابولیک میزان اوریک اسید سرم رابطه قابل توجهی با چاقی شکمی ، هایپرتری گلیسریدمی و هایپرگلیسمی دارد ولی یک رابطه حد وسط بین اسید اوریک و فشار خون بالا وجود داشت. ولی یکسری شواهد و مطالعات دیگر نشان داد که هایپرپوریسمی میتواند پیش بینی کننده فشار خون ، چاقی و دیابت نوع ۲ باشند . (۸ و ۷)

یک مطالعه آینده نگر نشان داد افرادی که سطح اسید اوریک سرمی بالاتری دارند که شامل جوانان نیز میشود ، ریسک ابتلای آنها به دیابت نوع ۲ در آینده بیشتر است . در یک مطالعه که روی بالغین مبتلا به فشار خون انجام شد نشان داده شد که سطح اسید اوریک بالای 5.0 mg/dl در ۹۰ درصد از افرادی که تازه تشخیص این بیماری برایشان گذاشته شده وجود دارد. (۹)

یک ارتباط بین هایپرپوریسمی و بیماریهای روماتیسمی ، در کنار آرتريت نقرسی ، در یکسری مطالعات اپیدمیولوژیک مشاهده شد. برای مثال در یک مطالعه که روی ۷۳۷۴ زن > 20 سال انجام شد نشان داد که زمان با گزارش شخصی از آرتريت روماتوئید به میزان قابل توجهی سطح اسید اوریک بالاتری نسبت به سایرین داشتند. به علاوه در بین بیماران با تشخیص آرتريت روماتوئید یک مطالعه نشان داد

که سطح سرمی اسید اوریک با اختلال عملکرد کلیوی همبستگی دارد. نشان داده شد که به صورت غیر وابسته به میزان فیلتراسیون گلومرلی، سن، فشارخون سیستولیک، کلسترول تام، تری گلیسیرید و مدت زمان آرتریت روماتوئید سطح اسید اوریک سرمی یک ریسک فاکتور برای بیماری کلیوی میباشد. (۱۱ و ۱۰)

در مطالعه ای مشابه نشان داده شد که سطح اسید اوریک سرم میتواند به عنوان یک عامل پیش بینی کننده پیشرفت بیماری کلیوی در بیماران دچار لوپوس اریتماتوز سیستمیک استفاده شود. (۱۲)

مطالعه ای دیگر نشان داد که بین اسید اوریک و استئوآرتریت نیز ارتباط وجود دارد. در یک مطالعه بر روی بیماران استئوآرتریت که جایگزینی هیپ انجام داده بودند دریافتند که سطوح بالای اسید اوریک سرم با بروز استئوآرتریت چند مفصلی دست همراهی دارد. (۱۳)

در مطالعه دیگری میزان وقوع حملات نفرس در مفاصلی که دچار استئوآرتریت اثبات شده با رادیوگرافی بودند بررسی شد. به نظر میرسد که استئوآرتریت باعث آسانتر شدن تجمع کریستالهای اورات در مفاصل میشوند (۱۴).

مطالعه دیگری نشان داد که میزان اسید اوریک مایع سینوویال یک مارکر خطر برای شدت استئوآرتریت به شمار می آید و احتمالاً میتواند به عنوان عامل پیشبرنده پروسه پاتولوژیک استئوآرتریت باشد. (۱۵)

میزان اسید اوریک سرم با مارکهای نشان دهنده آترواسکلروز در تعدادی از مطالعات رابطه داشته است (۱۶). شواهدی وجود دارد که اسید اوریک دارای اثر مستقیم روی فرآیندهای کلیدی مربوط به فعالیت اندوتلیال بازسازی عروقی می باشد. (۱۷)

آنزیم گزانتین اکسید وردوکتاز دو فرم دارد. در شرایط فیزیولوژیک به صورت اولیه به عنوان آنزیم گزانتین دهیدروژناز وجود دارد که تمایل بیشتری برای اکسیداسیون نیکوتینامیدآدنین ردوکتاز (NAD^+) در مقایسه با اکسیژن دارد. در شرایط ایسکمیک، آنزیم گزانتین دهیدروژناز به گزانتین اکسیداز تبدیل میشود که به جای NAD^+ از اکسیژن به عنوان پذیرنده الکترون استفاده میکند که باعث تولید آنیون های سوپر اکسید و پراکسید هیدروژن در کنار اسید اوریک میشود. این مسئله که التهاب و تخریب دیواره شریانی مربوط به خود اسید اوریک است و یا رادیکالهای آزاد تولید شده در این جریان، هنوز به وضوح مشخص نیست (۱۸). طبق مطالب گفته شده اسید اوریک دو نقش آنتی اکسیدانت و پرو اکسیدانت میتواند داشته باشد. وقتی که به عنوان آنتی اکسیدانت عمل میکند به فلزات متصل میشود و رادیکالهای اکسیژن را از بین میبرد. به عنوان پرو اکسیدانت، اسید اوریک باعث اکسیداسیون لیپیدها (۱۹)، کاهش میزان نیتریک اکسید در سلولهای اندوتلیال (۲۰) و افزایش فرآورده های فعال اکسیژن می شود (۲۱). نتیجه این التهاب می تواند باعث تاثیر در خطر بیماریهای قلبی ریوی شود. (۲۲)

اکسیدانت ها همچنین میتوانند باعث اختلال عملکرد اندوتلیالی به وسیله از بین بردن نیتریک اکساید شوند. بدین صورت که با از بین بردن نیتریک اکساید باعث جلوگیری از وازودیلاتاسیون می شوند در نتیجه ترکیبات اکسیژن فعال افزایش یافته که باعث ایجاد یک وضعیت پیش التهابی میشود و اختلال عملکرد اندوتلیالی ایجاد میشود که میتواند در آترواسکلروز و بیماریهای قلبی نقش داشته باشد. (۲۳) اسید اوریک همچنین از تکثیر سلولهای اندوتلیالی پیشگیری میکند و باعث تولید CRP در سلولهای اندوتلیالی می شود. اسید اوریک همچنین باعث تحریک تولید پروتئین نوع ۱ جذب کننده مونوسیت MCP-1 در سلولهای عضلات صاف عروق میشود که یک کموکاین کلیدی موثر در آترواسکلروز و بیماریهای کلیوی مزمن میباشد. به نظر میرسد افزایش تولید MCP-1 توسط اسید اوریک به واسطه فعال

سازی پروتئین کیناز فعال کننده میتوز و سیکلوآکسیژناز تیپ ۲، باعث افزایش تکثیر سلولی و تولید CRP و سایر مدیاتورهای التهابی می شود. (۲۴) بنابراین به طور کلی در حالیکه در شرایط نرمال فیزیولوژیک اسید اوریک به عنوان یک فاکتور آنتی اکسیدانت عمل میکند و باعث محافظت در برابر آترواسکروز می شود، در شرایط ایسکمیک به عنوان یک پرواکسیدانت عمل کرده و باعث افزایش ریسک آترواسکروز می شود. (۱۸)

چندین مطالعه جمعیت شناسی انجام شده که نشان داده است یک رابطه بین میزان اسید اوریک سرم و مارکرهای التهاب سیستمیک وجود دارد. در چندین مطالعه بر پایه جمعیت (۲۵) که روی مردان و زنان سالم انجام شده میزان اسید اوریک سرم رابطه مثبتی با CRP دارد (۲۶). به طور مشابه، میزان اسید اوریک سرم نه تنها با CRP بلکه با اینترلوکین ۶ و آلفا-TNF رابطه دارد که این نتیجه در یک مطالعه که روی ۹۵۷ شخص مسن در ایتالیا انجام شده بدست آمده است (۲۷). به علاوه اسید اوریک سرم میتواند افزایش CRP را در طول ارزشیابی های پیگیرانه پیش بینی کند. (۲۸) در بیماران نارسایی قلبی مزمن نیز نشان داده شده که اسید اوریک سرم ارتباط مثبتی با آلفا-TNF و اینترلوکین ۶ داشته است و در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک نیز میزان اسید اوریک سرم یک همبستگی قوی با میزان سرمی CRP، اینترلوکین ۶ و فیرینوزن داشته که همگی فعالیت التهابی بالایی دارند. (۲۹) مطالعه ای انجام شده که نشان داده که کریستالهای اورات باعث تحریک تولید آلفا-TNF توسط سلولهای مونوسیت خون و سلولهای سینهویال میشود. (۳۰)

در یکسری مطالعات که به صورت *in vivo* انجام شده، نشان داده شد که اسید اوریک یک نقش کلیدی در پاسخ التهابی نسبت به سلولهای نکروتیک در موشها دارد. این تحقیق نشان داد که سلولهای مرده نه فقط اسید اوریک ذخیره شده داخل سلولی را آزاد میکند، بلکه همچنین به میزان زیاد بعد از مرگ آن را تولید میکند که در واقع به صورت همان نوکلئیک اسید تخریب شده است. در طی این تحقیقات از

یکسری موشهای پیشرفته جهش داده شده که میزان اسید اوریک آنها کاهش داده شده بود استفاده شد که نشان داده شد که کاهش اسید اوریک میزان مرگ سلولی ناشی از پاسخ التهابی را کاهش داده است. نتیجه مشابهی نیز از طریق کاهش فارماکولوژیک میزان اسید اوریک از طریق بلوک سنتز یا هیدرولیز اسید اوریک در مایع خارج سلولی گرفته شد. به طور کلی این مطالعات نشان داد که اسید اوریک به عنوان یک فاکتور اندروژن پیش التهابی است که توسط سلولهای مرده در اثر آسیب سلولی آزاد میشود. (۳۱)

اسید اوریک به عنوان یک سیگنال خطر است که سیستم ایمنی را از آسیب سلولی آگاه میکند و هر دو پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی را تحریک میکند. در واقع این اثر خود را از طریق تحریک سلولهای $CD8^+$ ایفا میکند. (۳۲)

نقرس یک بیماری روماتیسمی دردناک است که در نتیجه رسوب غیر طبیعی کریستالهای مونوسدیم اورات مونوهیدرات در بخشهای مختلف بدن ایجاد میشود که به طور اولیه در مفاصل و بافتهای اطراف رسوب میکند و ناشی از تولید بیش از حد یا دفع کم اسید اوریک با قابلیت حلالیت کم میباشد. اسید اوریک یونیزه دارای $PH=5.75$ میباشد (۳۳). در مایع خارج سلولی، در PH فیزیولوژیک 7.4 ، اسید اوریک اساساً به شکل یونیزه یعنی به صورت اورات میباشد. در حالیکه در ادرار که معمولاً اسیدی است فرم غیر یونیزه اسید اوریک غالب است. (۳۴) ریسک تشکیل کریستال و رسوب وقتی که غلظت اورات بیشتر از $380 \mu\text{MOL/L}$ میشود افزایش می یابد. غلظت اسید اوریک توسط سنتز و بازسازی سلولی و از سوی دیگر میزان تخریب سلولی و ترشح و باز جذب کلیوی کنترل میشود. در ادرار، در $PH=5$ ، اسید اوریک غیر قابل تفکیک از اورات ادراری در توبول های کلیوی تشکیل میشود. در افراد سالم دو سوم اسید اوریک توسط کلیه ترشح میشود و یک سوم توسط روده ها از طریق شکسته شدن اورات توسط باکتریهای روده ای دفع میشود. منابع تولید اورات در بدن شامل خوردن پورین ها، سنتز اندروژن پورین ها

از بیش سازهای غیر پورینی و ساخته شدن دوباره از سایر ترکیبات پورینی میباشد که به طور کلی تحت شرایط یکسان با مصرف اسید اوریک در تعادل است. (۳۵)

انسان و پریمات های پیشرفته ، آنزیم پراکسی زومی اورات اکسیداز (اوریکاز) را ندارند (۳۶) که این آنزیم باعث کاتالیز و شکسته شدن اسید اوریک به فرآورده با حلالیت بیشتر یعنی آلانتوئین میشود که به آسانی توسط کلیه دفع میشود. (۳۷)

شیوع نفرس در جنس و سنین مختلف متفاوت است. میزان بروز نفرس با افزایش سن افزایش می یابد (۳۸) و همچنین در مردان شایع تر از زنان است ولی زنان بعد از سن یائسگی مستعد ابتلا به نفرس میشوند ، چون به دلیل کاهش سطوح استروژن همزمان میزان اوره خون افزایش می یابد (۳۹). ریسک فاکتورهای نفرس شامل چاقی ، سندرم متابولیک ، درمان با دیورتیک ، بالا بودن میزان پورین رژیم غذایی و خوردن الکل میباشد. (۴۰)

به نظر میرسد که استرس اکسیداتیو یکی از دلایل اصلی اختلال عملکرد سلولی به حساب می آید. این شرایطی است که در آن میزان زیادی رادیکال آزاد و ترکیبات اکسیژن فعال تولید میشود و همچنین سیستم آنتی اکسیدانتی نیز در این شرایط کاهش می یابد که ناشی از کاهش خوردن یا مصرف شدن بیش از حد آنتی اکسیدانتها در بدن میباشد. (۴۱)

غلظت اسید اوریک را میتوان در سرم ، پلاسما ، ادرار (۴۲) و در هوای بازدمی اندازه گرفت. (۴۳) تعیین غلظت اسید اوریک به وسیله روش (phosphotungstic acid) PTA ، روش اوریکاز ، روش کروماتوگرافی با عملکرد بالا (روش رفرنس) ، روش dry chemistry (۴۲) و روش biosensor (۴۴) میباشد.

قبلا برای تشخیص اورات در ادرار ، قلیایی کردن ادرار لازم بود ، چون در PH کمتر از ۵/۷۵ کریستالیزه شدن اورات اتفاق می افتد. (۴۵) غلظت اسید اوریک به

طور مشخص با شاخص توده بدنی، جنس، میزان ترشح گلومرولی و فشارخون رابطه دارد (۴۶). فاکتورهای زیاد دیگری مثل ورزش (۴۷)، رژیم غذایی، داروها و درجه دهیدراتاسیون میتوانند باعث تغییرات گذرای میزان اسید اوریک شوند. (۴۵)

مطالعات اخیر نشان داده که اسید اوریک ناشی از فروکتوز باعث ایجاد استرس اکسیداتیو میتوکندریال میشود که باعث تحریک تجمع چربی بدون وابستگی به خوردن کالری اضافی میشود. افزایش مصرف فروکتوز و شیرین کننده ها میتوانند باعث افزایش احتمال هیپروریسمی و نقرس شود. (۴۸)

کریستالهای اسید اوریک نشان داده شده که باعث تحریک واسطه گر التهابی به نام اینترلوکین ۱ بتا از طریق فعالسازی پروتئین رسپتور شبه NOD (NLRP) یا همان اینفلاموزوم میشود. (۴۹)

استرس اکسیداتیو غیر طبیعی یک عامل ایجاد کننده برای بیماری آلزایمر به حساب می آید. اما مطالعاتی که در جهت کاهش استرس اکسیداتیو است هنوز نتوانسته اند یک درمان موثر برای بیماران مبتلا به دمانس بدست آورند. در این مطالعات دریافته اند که مارکرهای پراکسیداسیون لیپید در خون افراد مبتلا به آلزایمر و اختلالات شناختی افزایش یافته اند. تنظیم متابولیسم مس به هم خورده و ظرفیت کلی آنتی اکسیداتی کاهش یافته است. در حالی که هیچ کدام از آنزیم های آنتی اکسیداتیو به طور واضح کاهش نیافته اند، آنتی اکسیدانت های غیر آنزیمی به ویژه اوریک اسید، ویتامین A، E، C، آلفا و بتا کاروتن در خون به میزان قابل توجهی کاهش یافته اند. در خون محیطی در مراحل اولیه دژنراسیون نورونی آسیب اکسیداتیو قابل توجهی وجود داشت. (۷۸) اورات یک آنتی اکسیدانت طبیعی و یک چیلاتور آهن است که دریافته اند که ممکن است از آسیبهای دژنراتیو جلوگیری کند. (۵۰)

پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو شدید است که با تظاهرات موتور مشخص میشود. بیماری پارکینسون به عنوان یک بیماری مولتی سیستمیک شناخته شده است

کاهش نورون های دوپامینرژیک در ماده سیاه مغز یک هال مارک پاتولوژیک و نورولوژیک برای این بیماری به شمار می رود. از میان چندین فاکتور ژنتیکی و محیطی که در پاتوژنز بیماری پارکینسون دخالت دارند به نظر میرسد که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در این قضیه ایفا میکند. محققان دریافته اند که اورات به عنوان یک آنتی اکسیدانت و فرآورده نهایی متابولیسم پورین، نه تنها به عنوان یک فاکتور مولکولی برای پیش بینی کاهش ریسک و پیشرفت بیماری پارکینسون به شمار می آید. بلکه همچنین دارای یک پتانسیل محافظتی برای نورونها میباشد که شاید بتوان برای درمان بیماری پارکینسون از آن استفاده کرد. (۵۱)

طبق بررسی های انجام شده در مورد بیماری پارکینسون متوجه شدند که در ماده سیاه مغز سطح اسید اوریک پایین میباشد و اوریک اسید توانایی این را دارد که اکسیداسیون دوپامین را کاهش دهد. در یک مطالعه ۷۹۶۸ مرد به مدت ۳۰ سال مورد فالوآپ قرار گرفتند و میزان اسید اوریک پایه و میزان اسید اوریک بعد از ۳۰ سال در این افراد اندازه گیری شد. در طول این ۳۰ سال ۹۲ نفر از این مردان دچار بیماری پارکینسون شدند. در این میان مردانی که غلظت اسید اوریک آنها بالاتر از میانه بود، میزان بروز پارکینسون در آنها ۴۰ درصد کمتر از کسانی بود که غلظت اوریک اسید زیر مقدار میانه داشتند که این درصد برای سن و سیگار تعدیل شده است. دو مطالعه آینده نگر دیگر نیز نتایج مشابهی را نشان داده اند. (۵۲)

هرچند غلظت اسید اوریک میتواند به عنوان یک مارکر جایگزین برای مانیتور کردن پیشرفت بیماری مالتیپل اسکلروز مورد استفاده قرار گیرد، ارتباط بین اسید اوریک و پیشرفت بیماری نورومیلیت اپتیکا (NMO) هنوز به خوبی شناخته نشده است. در یک مطالعه رابطه بین میزان اسید اوریک سرم و شرایط بالینی و پارامترهای CSF در بیماران مبتلا به NMO بررسی شده فاکتورهایی که در این بیماران بررسی شد شامل جنس، مدت بیماری، ناتوانی ناشی از بیماری، تعداد WBC مایع مغزی نخاعی، الیگوکلونال باند (OB)، اندکس ۲۴ ساعته IgG و غلظت پروتئین بر پایه

میلین (NBP). میزان میانه غلظت اسید اوریک در بیماران مبتلا به NMO با گروه کنترل که شامل بیماران دچار انفارکتوس مغزی بودند، مقایسه شد. در این مطالعه دریافتند که میانگین غلظت اسید اوریک در بیماران دچار NMO به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل دچار انفارکتوس پایین تر است. غلظت اسید اوریک سرمی همبستگی مستقیمی با مدت زمان NMO داشت و بیماران مبتلا به NMO که سطح اوریک اسید پایینی داشتند، گرایش به مثبت بودن از لحاظ OB، بالاتر بودن پروتئین CSF و غلظت MBP داشتند و همچنین تعداد بیشتری WBC در CSF و اندکس ۲۴ ساعته IgG بالاتری داشتند ولی هیچ همبستگی معناداری بین این مقادیر دیده نشد. بنابراین به طور کلی اسید اوریک ممکن است به عنوان یک مارکر جهت مانیتور کردن فعالیت NMO مفید واقع شود. (۵۳)

داده های جمع آوری شده نشان داده است که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز مالتیپل اسکلروز ایفا میکند. ترکیبات فعال اکسیژن که باعث استرس اکسیداتیو میشوند به میزان زیاد توسط ماکروفاژها تولید میشوند که به عنوان یک واسطه باعث دمیلائیزاسیون و آسیب اکسونی در MS میشوند. ترکیبات فعال اکسیژن باعث آسیب اجزای اصلی سلولی مثل لیپیدها، پروتئین ها و اسید نوکلئیک میشوند که در جریان مرگ سلولی در نتیجه نکروز یا آپوپتوز ایجاد میشوند. به علاوه ضعیف شدن سیستم دفاعی آنتی اکسیدانتی سلولی در سیستم اعصاب مرکزی در MS و آسیب پذیری آن نسبت به رادیکالهای آزاد اکسیژن ممکن است دلیل ایجاد آسیب باشد. بنابراین درمان با آنتی اکسیدانتها به صورت تئوری ممکن است از گسترش آسیب بافتی جلوگیری کرده و باعث بهتر شدن پیش آگهی و زندگی این بیماران شود. سیستم اعصاب مرکزی به صورت ویژه ای مستعد آسیب ناشی از ترکیبات فعال اکسیژن است که ناشی از مصرف بالای اکسیژن توسط مغز و غلظت پایین آنتی اکسیدانت های اندروژن در مغز میباشد. (۵۴)

یک مطالعه موردشاهدی انجام شده است که در آن سطح سرمی اسید اوریک در فازهای مختلف MS با سطح آن در جمعیت سالم کنترل مقایسه شده است. میزان اسید اوریک سرم در ۱۳۰ بیمار در فازهای بهبودی و عود MS با روش ELISA اندازه گیری شد. (۸۵ بیمار در فاز بهبودی و ۴۵ بیمار در فاز عود) و با ۵۰ فرد گروه کنترل که با گروه مورد مطالعه تناسب سنی داشتند مقایسه شد. میانگین غلظت اسید اوریک در سرم بیمارانی که در فاز بهبودی بودند 6.41 mg/dl ، در بیمارانی که در فاز عود بیماری بودند 4.76 mg/dl و در گروه کنترل 6.33 mg/dl بود که این مسئله نشان دهنده نقش احتمالی اسید اوریک در پیشگیری از فعالیت بیماری MS میباشد. (۵۵)

یک مطالعه در سال ۲۰۱۳ انجام شده که در آن تاثیر روش درمانی whole body cryostimulation (WBCT) بر روی سطح اسید اوریک پلاسما در یک گروه از بیماران MS پیشرونده ثانویه بررسی شد و متوجه شدند که WBCT باعث افزایش سطح اسید اوریک سرم حدود ۳-۱ ماه بعد از قرارگیری در معرض WBCT میشود. بنابراین میتواند به عنوان یک درمان کمکی جهت بهتر شدن عملکرد این بیماران مورد استفاده قرار گیرد. (۵۶)

مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ انجام شد که ارتباط بین مارکهای بزاقی استرس اکسیداتیو و از دست رفتن استخوانی آلوئول ها را بررسی کرد. ۲۰ بیمار با پری ادونتیت مزمن و ۲۰ نفر به عنوان کنترل انتخاب شدند. مارکهای بزاقی استرس اکسیداتیو که بررسی شد شامل اسید اوریک، ظرفیت کلی آنتی اکسیدانتی (TAC)، گلوکاتیون پراکسیداز (GPX)، ۸-هیدروکسی دزوکسی گوانوزین (8-HODG)، مالون دی آلدهید (MDA) بود. مارکهای از دست رفتن استخوان نیز بررسی شد که شامل تلوپیتید C ترمینال تیپ I کلاژن (CTX1)، ماتریکس متالوپروتئیناز ۸ (MMP-8)، استئوکلسین و ۲۵-هیدروکسی ویتامین D (250 HD) بودند. 8-HODG بزاقی و سطح MDA به طور معناداری در بیماران دچار پری ادونتیت

مزمّن در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود. میزان بزاقی CTX-I ، MMP-8 ، 25-OHD و استئوکلسین در بیماران دچار پری ادونتیت مزمّن در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری افزایش یافته بود. یک همبستگی معنادار مثبت بین مقادیر بزاقی MDA و CTX1 مشاهده شد. یک همبستگی منفی معنادار نیز بین اسید اوریک و CTX1 و بین MMP-8 یافت شد. یک همبستگی مثبت معنادار نیز بین CTX1 ، MMP-8 ، 25-OHD و استئوکلسین با پارامترهای کلینیکی پری ادونتیت دیده شد. (۵۷)

Crosslaps&osteocalcin

مارکرهای ساخت و ساز استخوان ابزارهای مهمی جهت بررسی استئوپروز می باشند، بنابراین باید یک رفرنس برای این مارکرها در افراد نرمال وجود داشته باشد تا بتوان از آن در بررسی بیماری های استخوانی استفاده کرد. تغییرات در تراکم استخوان حدود دو سال بعد از درمان خود را نشان می دهد. بنابراین مارکرهای بیوشیمیایی استخوان می توانند اطلاعات دینامیکی درباره موثر بودن درمان هایی مثل بیس فسفونات ها، استروژن ها، فاکتورهای انتخابی گیرنده استروژن (SERMs) و کلسی تونین ، بعد از سه تا شش ماه در اختیار ما بگذارند. ما در واقع توقع داریم که مارکرهای ساخت و ساز استخوان پیش بینی کنند که یک فرد چقدر از تراکم استخوان خود را از دست خواهد داد و چقدر احتمال خطر شکستگی های ناشی از کاهش تراکم استخوان وجود دارد.

Crosslaps یک فاکتور بیوشیمیایی است که در بررسی ساخت و ساز استخوان از آن استفاده می شود . این فاکتور حاصل تجزیه تلویپتید انتهایی C تیپ ۱ کلاژن می باشد . استئوکلسین نیز به عنوان یک مارکر نشان دهنده ساخت استخوان می باشد. (۵۸) مارکر استخوانی دیگر در انسان آلکالین فسفاتاز می باشد . در انسان ها آلکالین فسفاتاز در تمام بافت های بدن وجود دارد ولی به طور عمده در کبد ، کلیه ، استخوان ، مجاری صفراوی و جفت وجود دارد . در شرایط استخوان سازی

فعال در بدن ، میزان آلکالین فسفاتاز افزایش می یابد و در واقع به عنوان یک فراورده جانبی فعالیت استئوبلاستی می باشد .

مطالعه ای انجام شده که در آن میزان سرمی **crosslaps** و استئو کلسین را به تناسب سن در افراد نرمال بررسی کرده است. هم چنین در این مطالعه تفاوت بین تراکم معدنی استخوان در قسمت های مختلف بدن افراد مختلف که سطوح مارکرهای بیوشیمیایی ساخت و ساز استخوان در آنها بالا یا پایین بود بررسی شد. در این مطالعه ۷۸۵ مرد و زن سالم (۳۷٪ مرد و ۶۳٪ زن) به صورت تصادفی انتخاب شدند. در این افراد تراکم معدنی استخوان در نواحی ستون فقرات کمری (L2-L4)، پروگزیمال (گردن) فمور و ناحیه دیستال ساعد با روش **DXA** (dual energy x-ray absorptiometry) اندازه گیری شد. هم چنین میزان **crosslaps** و استئو کلسین سرم با روش **ELISA** اندازه گیری شد. نتیجه مطالعه بدین صورت بود که اولاً در مردان سطح سرمی مارکرهای بیوشیمیایی استخوان بالاتر از زنان بود ($p < 0.0001$). علاوه بر آن در هر دو جنس میزان **crosslaps** یک اختلاف معنادار در سنین مختلف داشت. در زنان یک افزایش پیشرونده در میزان سرمی **crosslaps** بعد از سن ۳۰ سالگی وجود داشت که بیشترین میزان آن در سنین > 60 سالگی بود. در مردان سطح سرمی **crosslaps** در گروه سنی ۲۰-۲۹ سال بیشترین مقدار خود را داشت و بعد از آن با افزایش سن به صورت پیشرونده کاهش می یافت. استئو کلسین نیز در سنین مختلف در هر دو جنس تغییرات معناداری داشت. در زنان کاهش قابل توجهی در مقادیر سرمی استئو کلسین از سنین ۲۰-۲۹ سال تا ۳۰-۴۹ سال وجود داشت. سپس افزایش پیشرونده ای در مقادیر سرمی استئو کلسین از سن ۵۰-۵۹ سالگی وجود داشت که در سنین بالای ۶۰ سال به اوج خود رسید. در مردان بیشترین غلظت سرمی استئو کلسین در سنین ۲۰-۲۹ سالگی وجود داشت. این مطالعه نشان داد که زنانی که سطح استئو کلسین بالاتری دارند، تراکم معدنی استخوان در آنها پایین تر است و هم چنین زنانی که

سطح crosslsps بالاتری دارند نیز تراکم معدنی استخوان در ناحیه کمری و رادیال پایین تر است. در مردان بین تراکم معدنی استخوان در نواحی اندازه گیری شده و مارکرهای بیوشیمیایی ساخت و ساز استخوان ارتباط معناداری یافت نشد. (۶۱-۵۸)

در سال ۲۰۰۸ مطالعه ای در رابطه با فعالیت استئوکلاستی در بیماران دچار توفوس نقرسی انجام شد که نقش کریستالهای اورات را بر فعالیت استئوکلاستی مورد بررسی قرار دادند. هدف این مطالعه بررسی مکانیسم های خوردگی های استخوانی در نقرس بود. در این مطالعه سلولهای مونونوکلئر خون محیطی و مایع سینوویال بیماران نقرسی از لحاظ وجود پیش سازهای استئوکلاستی مورد بررسی قرار گرفت و توفوس های نقرسی و نمونه های استخوانی با روش immunohistochemistry بررسی شد. سلول های مونونوکلئر خون محیطی مربوط به بیماران دچار نقرس اروزو شدید، دارای توانایی تبدیل به سلولهای شبه استئوکلاست در محیط کشت دارای RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-b ligand = osteoclast differentiation factor = osteoprotegrin ligand) و فاکتور تحریک کننده کلونی های مونوسیتی یا (M-CSF) بودند. بیماران که با نقرس شدید توفوسی همراه با اروزو بودند، دارای سطوح در گردش RANKL و M-CSF بالاتری نیز بودند. به علاوه تعداد بیشتری از سلولهای چند هسته ای TRAP مثبت، از سلولهای مونونوکلئر مایع سینوویال که از افیوژن نقرسی زانو گرفته شده کشت می شوند. به غیر از سلولهای ایجاد شده توسط سلولهای مونونوکلئر خون محیطی، آنالیزهای immunohistochemical نشان داد که تعداد زیادی از سلولهای چند هسته ای مارکرهای سلولی استئوکلاست ها را درون توفوس های نقرسی و در ناحیه ارتباطی بین استخوان و بافت نرم، بیان می کنند. بنابراین نتیجه گرفته شد که در نقرس توفوسی و اروزو مزمن افزایش نمو استئوکلاستی اتفاق می افتد. این اطلاعات دلیل

منطقی برای مطالعه در مورد درمانهای با هدف استئوکلاستی را فراهم میکنند تا شاید بدین وسیله بتوان از آسیب استخوانی در نقرس مزمن جلوگیری کرد.(۶۲)

مطالعه ای انجام شده که اثر کریستال های مونو سدیم اورات مونوهیدرات بر فعالیت استئوبلاستی را بررسی کرده است. در این مطالعه از روش MTT assay و فلوسیتومتری جهت بررسی قابلیت زنده ماندن استئوبلاست ها از طریق بررسی سلولهای MC3T3-E1 و رده سلولهای شبه استئوبلاستی ST2 و کشت سلولهای استئوبلاستی اولیه انسانی و موشی در مجاورت کریستال های مونوسدیم اورات مونوهیدرات استفاده شده است. در این مطالعه از استئوبلاست ها و رده سلول های استخوانی به دست آمده از نمونه استخوان بیماران مبتلا به نقرس استفاده شده است . نتیجه این مطالعه از این قرار بود که کریستال های مونو سدیم اورات مونو هیدرات باعث کاهش سریع قابلیت زنده ماندن تمام رده های سلولی می شود که این اثر وابسته به غلظت این کریستال ها می باشد . این اثر مهاری کریستال های اورات بر قابلیت زنده ماندن سلولی، وابسته به فاگوسیتوز کریستال ها نیست و تحت تاثیر طول کریستال ها یا اضافه کردن سرم به نمونه قرار نمی گیرد . کشت دراز مدت سلولهای MC3T3-E1 با کریستال های مونو سدیم اورات مونو هیدرات نشان داده شده که می تواند باعث کاهش مینرالیزاسیون شود و هم چنین باعث کاهش بیان mRNA های مربوط به تمایز استئوبلاستی وابسته به ژن شود . این ژن ها شامل sp7(osterix), Runx2 , (bone sinaloprotein) Ibsp و osteocalcin می باشد. استئوبلاست ها و رده های سلولی کمی روی قسمت هایی از استخوان که در مجاورت توفوس های نقرسی قرار داشتند، وجود داشت که کم تر از این میزان در استخوان هایی بود که توسط توفوس نقرسی درگیر نشده بودند . نتیجه ای که از این مطالعه گرفته شد این بود که کریستال های مونو سدیم اورات مونو هیدرات اثر مهاری عمیقی روی قابلیت زنده ماندن استئوبلاست ها و تمایز استئوبلاستی دارند . این اطلاعات حاکی از آن است که اروزپون های

استخوانی در نقرس در استخوانهای توفوسی در واقع در اثر تغییر در ساخت و ساز فیزیولوژیک استخوان اتفاق می افتد که در این جریان هر دو اتفاق ساخت بیش از حد استئوبلاست ها و کاهش تمایز استئوبلاستی از سلولهای بنیادی مزانشیمال به وقوع می پیوندد. (۶۳)

مطالعه دیگری در رابطه با فعالیت استئوبلاستی و استئوکلاستی در بیماران مبتلا به نقرس مزمن انجام شده است. همان طور که گفتیم تخریب استخوانی در نقرس مزمن با رسوب نابجای مونو سدیم اورات همبستگی دارد و در استخوان های همراه با توفوس نقرسی از لحاظ هیستوپاتولوژی تغییر در بازسازی و گسترش سلولی وجود دارد. در این مطالعه پی بردند که تجمع نوتروفیلی همراه با کریستال های مونو سدیم اورات بر استخوان اثر می گذارد و نشان داده شد که نوتروفیل ها از طریق آنزیم الاستاز سطحی خود باعث عقب نشینی استئوبلاست های موجود در محل می شوند که این استئوبلاست ها قبلا به عنوان لایه روئی ماتریکس استخوانی بودند. این عقب نشینی استئوبلاستی به استئوکلاست ها اجازه می دهد که شروع به جذب نواحی آزاد ماتریکس کنند. این اثر نوتروفیلی وابسته به غلظت و زمان می باشد و نیاز به ارتباط مستقیم با استئوبلاست ها دارد. قرار گرفتن استئوبلاست ها در معرض کریستال های مونو سدیم اورات به میزان زیادی باعث اتصال نوتروفیل ها به استئوبلاست ها می شود. غشای نوتروفیلی در محل تماس با استئوبلاست تجمع فلوئورسنت از ماده PKH-67 تزریق شده را نشان می دهد که نشان دهنده اتصال سلولی است. تقابل میان نوتروفیل و استئوبلاست باعث افزایش قابلیت زنده ماندن نوتروفیل ها شده و میزان آزادسازی لاکتوفرین آن ها را در حضور کریستال های مونو سدیم اورات کاهش داده و قابلیت مینرالیزاسیون استئوبلاستی را تغییر نمی دهد. اتصال نوتروفیل ها به استئوبلاست ها از طریق $CD29/CD49$ و پپتید فیبرونکتینی استئوبلاستی $CS1$ انجام می شود. لکوترین $B4$ و فاکتور فعال کننده پلاکتی در اتصال نوتروفیلی به استئوبلاست ها مشارکت می کنند که این اثر

از طریق اثرمهراری انتخابی بر لکوترین B4 و آنتاگونیست رسپتور فاکتور فعال کننده پلاکتی و مهار کننده سیتوسولیک فسفولیپاز A (2 alfa) ((CPLA(2alfa)) نشان داده شده است . مهار کردن CD49d/CS1 و مهار CPLA(2alfa) حدود ۶۰٪ اتصال نوتروفیلی به استئوبلاست ها را کاهش می دهد . (۶۴)

اثر اسید اوریک بر تراکم معدنی استخوان

مطالعه ای در سال ۲۰۱۳ انجام شد که به بررسی اثر اسید اوریک سرمی بر تراکم معدنی استخوان در زنان قبل و بعد از یائسگی پرداخته است . همانطور که می دانیم استرس اکسیداتیو با بروز استئوپروز رابطه دارد . اسید اوریک سرمی یک آنتی اکسیدانت اندوژن قوی است که با تراکم معدنی بالاتر استخوان رابطه دارد . هم چنین باعث کاهش شیوع شکستگی های استخوانی نیز می شود . در این مطالعه یک نمونه ۳۵۶ نفری از زنان پیش و پس از یائسگی انتخاب شدند که میانگین سنی ۶۰.۵ سال داشتند . از هر فرد یک تراکم معدنی استخوان به صورت پایه گرفته شد و اندازه گیری ترکیب بدنی به وسیله (dual energy x-ray absorptiometry)DXA انجام شد این اندازه گیری ها حداقل یک بار با میانگین ۹.۷ سال بعد تکرار شد و میزان تغییرات سالانه در تراکم معدنی استخوان برای هر فرد محاسبه شد . در هر بار انجام DXA اسید اوریک همزمان اندازه گیری شد ولی هورمون های کلسیوتروپیک و مارکرهای ساخت و ساز استخوانی فقط در مراجعه نهایی اندازه گیری شد . داده های به دست آمده نشان داد در زنانی که سطح اسید اوریک بالاتری داشتند به طور معنی داری میزان تراکم معدنی استخوان در تمام نواحی اسکلتی بالاتر بود این زنان هم چنین دارای وزن بالاتری در مقایسه با سایر افراد مورد مطالعه داشتند و توده عضلانی و چربی بیشتری نیز داشتند . نتیجه این داده ها یک ارتباط مثبت بین اسید اوریک و تراکم معدنی استخوان را نشان داد که حتی بعد از تعدیل داده ها برای فاکتورهای گیج کننده احتمالی مثل توده عضلانی و چربی نیز معنادار باقی ماند . فقط در ناحیه هیپ بعد از تعدیل این ارتباط از بین

رفت . بنابراین به نظر می رسد سطوح سرمی بالاتر اسید اوریک اثر حفاظتی در مقابل از دست دادن بافت استخوانی، به جز در ناحیه هیپ، در زنان پیش و پس از یائسگی دارد و این رابطه تحت تاثیر اندازه های مربوط به ترکیب بدنی قرار ندارد. (۶۵)

مطالعه دیگری نقش اسید اوریک را در فنوتیپ استخوانی در زنان و مردان بررسی کرده است . گروه مورد مطالعه شامل ۱۳۲۰ مرد و ۴۸۵ زن سنین ۵۴-۲۵ سال بودند . دانسیتومتری استخوان و اولترا سونومتری کمی (QUS) برای هر فرد انجام شد و اسید اوریک سرمی و مارکرهای بیوشیمیایی ساخت و ساز استخوانی در نمونه سرمی ناشتا اندازه گیری شد . سپس تعدیل داده ها بر اساس سن ، وزن و میزان کراتینین سرمی انجام شد . در این مطالعه دریافتند که یک رابطه مثبت بین سطح اسید اوریک سرمی و تراکم معدنی استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری در مردان وجود دارد . هم چنین دریافتند که رابطه ای نیز بین سطح سرمی اسید اوریک و تراکم معدنی استخوان در زنان، بعد از اصلاح برای سن ، وزن و میزان کراتینین سرم ، در ناحیه گردن فمور وجود دارد ولی این رابطه در جهت عکس و منفی می باشد . در مردان سطح اسید اوریک با اندکس سفتی استخوان (stiffness SI index) رابطه مثبت داشت که توسط QUS مورد ارزیابی قرار گرفت که این مسئله غیر وابسته به سن ، وزن بدن و کراتینین سرم بود . ولی در زنان بین اسید اوریک سرم و اندکس سفتی استخوان رابطه ای یافت نشد . پس به طور کلی در این مطالعه مشاهده شد که در مردان یک رابطه مثبت بین اسید اوریک سرمی با تراکم معدنی استخوان و اندکس سفتی استخوان وجود داشت که نشان دهنده اثر مفید اسید اوریک بر کیفیت و کمیت استخوان در مردان می باشد . (۶۶)

در سال ۲۰۱۴ در مطالعه دیگری رابطه بین اسید اوریک و تراکم معدنی استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری در زنان ژاپنی سنین قبل و بعد از یائسگی بررسی شد . همانطور که مشاهده کردیم مطالعه قبلی نتیجه عکسی را در مورد اثر اسید اوریک

بر تراکم معدنی استخوان در زنان نشان داد . در این مطالعه ۶۱۵ زن سن ۴۵-۷۵ سال بررسی شدند . در این زنان با روش (dual energy x-ray absorptiometry)DXA تراکم معدنی استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری اندازه گیری شد . در این افراد میانگین سطح سرمی اسید اوریک ۴.۷mg/dl بود . در این مطالعه مشاهده شد که سطوح سرمی اسید اوریک رابطه مثبت و معناداری با تراکم معدنی استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری داشت که غیر وابسته به سن ، اندکس توده بدنی ، سیگار ، الکل ، فعالیت بدنی ، سالهای بعد از یائسگی ، دیابت شیرین ، فشار خون ، کلسم سرم ، میزان فیلتراسیون گلومرولی ، CRP پلاسما و آلکالین فسفاتاز سرم بود . اسید اوریک تا سن ۶۰ سالگی به سرعت افزایش می یافت و سپس سرعت افزایش کمتر می شد ولی باز هم ادامه پیدا می کرد . رابطه بین تراکم معدنی استخوان در ناحیه ستون فقرات کمری و اسید اوریک سرمی در زنان بعد از سن ۶۰ سالگی نیز همچنان به صورت مثبت و معنی دار باقی ماند.(۶۷)

در مطالعه دیگری رابطه بین اسید اوریک سرمی با سلامت استخوان در مردان مسن بررسی شد . در این مطالعه مقطعی، ۱۷۰۵ مرد سنین ۷۰ ساله و بالاتر در استرالیا مورد بررسی قرار گرفتند . در این مطالعه دریافتند که تراکم معدنی استخوان در تمام نواحی ، به صورت معنادار، در مردانی که سطح اسید اوریک سرمی آنها بالاتر از میزان میانه بود ، بیشتر از کسانی بود که سطح اسید اوریک سرمی آنها کم تر از حد میانه بود . در این مطالعه داده ها برای فاکتور های گنج کننده ای مثل کلسم سرمی ، هورمون پاراتیروئید و ۲۵هیدروکسی ویتامین D تعدیل شد . در این مطالعه هم چنین دریافتند که سطوح سرمی بالاتر از میانه اسید اوریک با شیوع کمتر استئوپروز در ناحیه گردن فمور و ستون فقرات کمری و هم چنین شیوع کمتر شکستگی های مهره ای و غیر مهره ای همراه است . (۶۸)

مطالعه دیگری انجام شده که رابطه سطح سرمی اسید اوریک با تراکم معدنی استخوان ، ساخت و ساز استخوانی و شیوع شکستگی های مهره ای در زنان سالم

یائسه را بررسی کرده است. همانطور که پیش از این اشاره شد اسید اوریک تولید استئوکلاست ها را ساپرس کرده و تولید فراورده های فعال اکسیژن را نیز در پیش ساز های استئوکلاستی کاهش می دهد. در این مطالعه مقطعی گسترده ۷۵۰۲ زن سالم یائسه مورد بررسی قرار گرفتند. تراکم معدنی استخوان و غلظت سرمی اسید اوریک در تمامی شرکت کنندگان اندازه گیری شد. در این مطالعه در شرایط آزمایشگاهی، فرآیند تولید استئوکلاستی و سطح فراورده های فعال اکسیژن طبق درمان با اسید اوریک مورد بررسی قرار گرفت. بعد از تعدیل داده ها برای چند فاکتور گیج کننده، دریافتند که سطح سرمی اسید اوریک رابطه مثبتی با تراکم معدنی استخوان در تمام قسمت ها داشت. هم چنین سطح سرمی اسید اوریک رابطه ای معکوس با تلویپتید انتهایی C تیپ ۱ کلاژن و استئوکلسین داشت. در شرایط آزمایشگاهی اسید اوریک باعث کاهش تولید استئوکلاستی به صورت وابسته به دوز شده و هم چنین باعث کاهش تولید فراورده های فعال اکسیژن در پیش ساز های استئوکلاستی می شود. بنابراین نتیجه گرفته شد که اسید اوریک سرمی به عنوان یک آنتی اکسیدانت دارای اثر مثبت روی متابولیسم استخوان در زنان یائسه می باشد. (۶۹)

مطالعه ای در سال ۲۰۱۴ انجام شد که به بررسی رابطه بین سطوح سرمی اسید اوریک، به عنوان یک فاکتور محافظت کننده، با شکستگی های ناشی از استئوپروز در مردان کمره ای پرداخت. در این مطالعه طولی گسترده ۱۶۰۷۸ مرد کمره ای ۵۰ ساله و بالاتر مورد بررسی قرار گرفتند. در این مطالعه در یک دوره سه ساله نقش اسید اوریک در شکستگی های استئوپروتیک مورد بررسی قرار گرفت. در طول این مدت ۱۵۸ نفر (۱٪) از این مردان دچار شکستگی ناشی از استئوپروز شدند. در افرادی که در طول این مدت دچار این شکستگی ها نشدند، سطح سرمی اسید اوریک ۶٪ بالاتر از افرادی بود که دچار شکستگی های استئوپروتیک شدند. بنابراین این مطالعه نشان داد که سطح سرمی اسید اوریک ممکن است به عنوان

یک فاکتور محافظتی برای جلوگیری از وقوع شکستگی های استئوپروتیک عمل کند . (۷۰)

مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۴ نیز رابطه بین اسید اوریک سرمی و وقوع شکستگی های غیر مهره ای در مردان مسن را بررسی کرد . در این مطالعه ۵۹۹۴ مرد سن ۶۵ ساله و بالاتر مورد بررسی قرار گرفت و مشاهده شد که تراکم معدنی استخوان هیپ به میزان معناداری در مردانی که سطوح اسید اوریک بالاتری داشتند ، بالاتر از سایر افراد مورد مطالعه بود .هم چنین سطوح بالاتر اسید اوریک سرمی باعث کاهش شکستگی های غیر مهره ای شد ولی این مسئله در مورد شکستگی های هیپ صدق نمی کرد . (۷۱)

بیان مسئله

اسیداوریک که از پورین ها توسط آنزیم گزانتین اکسیداز تولید می شود از دیدگاه سلامت و بیماری ، متابولیت بسیار حائز اهمیتی میباشد که مقادیر بالا و پایین سرمی آن با تعداد فراوانی از بیماری های عمده در ارتباط است. مقادیر بالای اسید اوریک با نقرس، فشار خون، بیماریهای قلبی عروقی و بیماری های کلیوی در ارتباط است و مقادیر سرمی پایین آن با مالتیپل اسکلروز، بیماری پارکینسون ، بیماری آلزایمر و نوریت اپتیک همبستگی از خود نشان داده است و از دیدگاه پزشکی اسید اوریک ، به عنوان مارکر این بیماری ها قلمداد می گردد . (۲)

حضور گسترده اسید اوریک در فرآیند های گوناگون سلامت و بیماری به دلیل تولید و فراوانی این متابولیت در بدن می باشد. نشان داده شده که کریستال های اسید اوریک می توانند التهاب با واسطه ایتتر لوکین بتا ۱ از طریق فعالسازی اینفلاموزوم پروتئین گیرنده شبه NOD (NLRP) را برانگیخته سازد. این اینفلاموزوم یک مولکول چند گانه پیچیده است که فعالسازی آن به نظر میرسد نقش مهمی در بسیاری از شرایط التهابی پاتولوژیک داشته باشد. (۴۹)

از آنجا که پیوستگی نیرومندی میان سطح اسید اوریک سرمی با عوامل خطر ساز مثل فشار خون ، دیابت تیپ ۲ و اختلالات لیپیدی و بیماری کلیوی مزمن وجود دارد بسیار دشوار است که یک نقش علیتی برای اسید اوریک در توسعه و پیشرفت بیماری های قلبی عروقی منظور داشت. (۷۲) اما با این وجود امروزه نقش بسیار برجسته ای برای اسید اوریک به عنوان یک عامل خطر ساز کاردیو متابولیک داده

شده است. (۷۳) بر خلاف نقش پاتوژنیک اسید اوریک در این بیماری ها ، امروزه عملکرد اسید اوریک به عنوان یک ضد اکسیدانت که می تواند استرس اکسیداتیو را که در پیری و بیماری خود را نمایان می سازد به مبارزه بطلبد ، ثابت شده و همین اثر ضد اکسیدانتی اسید اوریک است که ممکن است در نقش حفاظتی آن در برابر بیماری هایی همچون آلزایمر و دمانس مغزی اثر داشته باشد. (۷۴)

از آنجا که کاهش سطح تراکم معدنی استخوان و ایجاد پوکی استخوان با استرس اکسیداتیو و کاهش سطوح در گردش ضد اکسیدانت ها پیوستگی دارد. (۷۵) بسیار منطقی است که نقش اسید اوریک نیز به عنوان یک ضد اکسیدانت در سلامت و بیماری استخوان مورد کنکاش جدی قرار گیرد. نخستین بار نبی پور و همکاران در جمعیت سالمندان شهر سیدنی استرالیا پی بردند که سطوح بالای اسید اوریک در حد فیزیولوژیک با سطح بالاتری از تراکم استخوان در تمام نواحی اسکلتی توام است. (۶۸) پس از کشف این یافته تعدادی از پژوهشگران از کشورهای آمریکا و خاور دور نیز این یافته را مورد تایید قرار دادند. (۶۵ و ۶۶ و ۶۷ و ۶۹ و ۷۱) مجموعه این یافته های اخیر پیرامون نقش اسید اوریک در تراکم معدنی استخوان و حفاظت آن از پوکی استخوان و جلوگیری از شکستگی استئوپروتیک آن می طلبد که مکانیسم اثر آن جهت طراحی داروهای نوین آینده مورد پژوهش قرار گیرد. هدف ما در این مطالعه بررسی همبستگی اسید اوریک سرمی با میزان مارکرهای ساخت و ساز استخوان در زنان یائسه می باشد.

اهداف و فرضیات

اهداف اصلی طرح

- بررسی همبستگی سطح سرمی اسید اوریک با مارکرهای بیوشیمیایی ساخت و ساز استخوانی در زنان یائسه بندر بوشهر

اهداف فرعی طرح

- بررسی همبستگی سطح سرمی اوریک اسید با کلسیم
- بررسی همبستگی سطح سرمی اوریک اسید با فسفر
- بررسی همبستگی سطح سرمی اوریک اسید با hsCRP
- بررسی همبستگی سطح سرمی اوریک اسید با تراکم معدنی استخوان در ناحیه لومبار
- بررسی همبستگی سطح سرمی اوریک اسید با تراکم معدنی استخوان در گردن فمور

اهداف کاربردی

- بررسی نقش حفاظتی اوریک اسید سرمی در پیشگیری از استئوپروز

فرضیات

- آیا سطح سرمی اوریک اسید با مارکرهای بیوشیمیایی ساخت و ساز استخوانی ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با شاخص های انتروپومتريک ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با فشارخون سیستولیک ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با فشار خون دیاستولیک ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با کلسیم ارتباط دارد؟

- آیا سطح سرمی اوریک اسید با فسفر ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با آلکالین فسفاتاز ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با استئوپروترگین ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با RANKL ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با hsCRP ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با تراکم معدنی استخوان در ناحیه لومبار ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با تراکم معدنی استخوان در گردن فمور ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با crosslaps ارتباط دارد؟
- آیا سطح سرمی اوریک اسید با استئوکلسین ارتباط دارد؟